

BAMBINI E FARMACI: DA UN USO OFF-LABEL A UN USO CONSAPEVOLE E INFORMATIVO

Per uso off-label di un farmaco si intende un utilizzo al di fuori di quanto riportato nella scheda tecnica. Del problema si discute da diversi anni, in modo a volte poco scientifico e informativo, soprattutto quando si parla di bambini. L'argomento è stato affrontato in diverse occasioni sulle pagine di *Medico e Bambino*^{1,2}, e lo scopo di questo Editoriale è quello di ri-contestualizzare il problema, con particolare riferimento a quello che dovrebbe essere il comportamento consapevole del pediatra di fronte alla necessaria prescrizione di un farmaco che non ha una indicazione specifica nel foglietto illustrativo per l'età pediatrica, anche e soprattutto riguardo agli aspetti informativi da dare nei confronti della famiglia. Questo alla luce di una presa di posizione, in parte innovativa, dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP) sul problema³ e della recente e molto dibattuta campagna dell'AIFA/Ministero della Salute sulla sicurezza dei farmaci in età pediatrica.

Come è noto, esiste una notevole carenza di specialità medicinali registrate per l'uso in pediatria.

La legislazione italiana ed europea vigente permette ai medici di prescrivere ai bambini farmaci non registrati per l'uso nella popolazione pediatrica, o per indicazioni diverse da quelle autorizzate. Tale uso è quindi legittimato qualora il medico, sulla base delle evidenze documentate in letteratura e in mancanza di alternative terapeutiche migliori, ritenga necessario somministrare un medicinale al di fuori delle indicazioni d'uso autorizzate. Alcune volte, infatti, l'uso off-label non è sinonimo di pratica clinica "irrazionale", ma può rimandare a un mancato aggiornamento delle schede tecniche delle specialità medicinali o all'assenza di formulazioni adeguate specifiche^{1,4}. Ciò può essere dovuto sia al fatto che le evidenze cliniche, spesso, non vanno di pari passo con i processi regolatori, sia al fatto che le industrie farmaceutiche non sono ancora obbligate dagli stessi enti regolatori a registrare determinate indicazioni per un farmaco, fornendo dati relativi alla sua efficacia e sicurezza per quella indicazione².

Sul problema della disponibilità dei farmaci adatti per i bambini i progressi che sono stati fatti negli ultimi anni, grazie a specifiche normative definite da organismi regolatori come la FDA negli Stati Uniti e l'EMA in Europa, sono di un certo rilievo e diversi farmaci hanno ora una formale approvazione pediatrica, anche se il percorso intrapreso è ancora molto lungo e sicuramente ottimizzabile⁵.

La domanda che spesso molti pediatri si pongono è se la prescrizione "non riportata nella scheda tecnica" (circa il 50% delle prescrizioni) può comportare dei rischi anche professionali per il medico e quale deve essere l'ambito informativo da dare alla famiglia. Le stesse famiglie vivono a volte un allarme mediatico che non trova sempre delle risposte adeguatamente informative da campagne, come quella inutilmente allarmistica dell'AIFA/Ministero della Salute, per un uso consapevole e ragionato dei farmaci.

Il presupposto per l'uso razionale dei farmaci e per la ricerca nei bambini dovrebbe rispondere a determinati obiettivi che sono ben riassunti nelle raccomandazioni della *position paper* del *Committee on Drugs* dell'AAP³ riportate nel *Box*. Si tratta di raccomandazioni che hanno, anche in Italia (e da diversi anni), un ambito di discussione normativo (vedi l'elenco dei far-

maci autorizzati nei bambini inclusi nella legge 648), sicuramente consapevole e sufficientemente documentato, anche da un punto di vista legislativo. In altre parole l'assunzione di una decisione deve essere basata sulla personale (e di gruppo) responsabilità nella verifica della validità scientifica del trattamento che si intende adottare, da realizzarsi non sulla base di suggestioni o di imitazioni acritiche di prassi adottate da altri, ma dopo aver verificato la letteratura esistente e averne comunque esposto caratteristiche, modalità di azione (e anche possibili controindicazioni) al paziente al quale ci si propone di somministrarlo.

È sempre così? I due esempi che seguono danno l'idea, anche per problemi correnti (quelli della pratica di tutti i giorni), che la strada informativa e consapevole che deve essere percorsa è ancora lunga.

Il primo riguarda la prescrizione per il controllo di un sintomo, quello del vomito in corso di gastroenterite⁶. La domanda da cui partire è sempre quella relativa alla validità scientifica delle prove a disposizione e del possibile bilancio tra i rischi e i benefici. In Italia il farmaco di gran lunga più prescritto è il domperidone (autorizzato da scheda tecnica per questo uso, anche se con recenti limitazioni)⁶. Peccato che manchi in letteratura una chiara dimostrazione di efficacia e che il bilancio tra i rischi (documentati e a volte gravi) e i benefici (ancora da dimostrare) sia per lo meno dubbio. Al contrario dell'ondansetron, che tuttavia non è autorizzato per l'uso nei casi in cui il bambino vomiti dopo la prima somministrazione della soluzione reidratante orale. Si capisce bene che esiste una discussione di fondo (che ha a che fare con l'ambito regolatorio, ma anche con quello informativo del singolo medico, anche nei confronti della famiglia) tra quella che è l'autorizzazione di un farmaco (uso label) che spesso non è aggiornata sulla base delle evidenze prodotte in letteratura e un uso off-label di un altro farmaco, con la medesima indicazione, che ha al contrario una chiara e consapevole dimostrazione di efficacia per misure di esito che non sono di pura cosmesi (nel caso dell'ondansetron la riduzione dei ricoveri, il ricorso alla reidratazione endovenosa).

L'altro esempio riguarda le riflessioni riportate nella bella lettera pubblicata su questo numero di *Medico e Bambino* in merito all'utilizzo dei fermenti lattici (pag. 423). Non è questa la sede per discutere del significato clinico delle prove di efficacia riportate in letteratura per una classe eterogenea di prodotti che rischiano di diventare la panacea per tutti i piccoli e grandi mali dei bambini, ma anche degli adulti. L'osservazione è inerente al fatto che questa classe di farmaci, al pari di altri prodotti che non sono rimborsati dal SSN, viene consigliata e utilizzata spesso senza una adeguata informazione sul vero significato clinico del concetto di "efficacia terapeutica" (rispetto a quali misure di esito? rispetto a quali indicatori di efficacia? in alternativa a quali trattamenti?). Non è sufficiente dire che un trattamento è privo di effetti collaterali ("tanto male non fa") per essere ritenuto come adeguato o "da provare".

Un'ultima nota riguarda la necessaria e doverosa ricerca rivolta al mondo dell'infanzia, richiamata anche dalla campagna dell'AIFA/Ministero della Salute. Compito di ciascun ricercatore dovrebbe essere quello di definire chiaramente la rilevanza clinica e assistenziale di quello che si vuole dimostrare, seguendo rigorosi disegni di studio, multicentrici e possibilmente indipendenti, che in questi anni hanno riguardato

anche l'Italia e con ottimi risultati. Partendo dal presupposto che la finalità per un uso razionale e consapevole dei farmaci dovrebbe considerare che la "care", anche in età pediatrica, significa sempre di più rivolgersi a popolazioni/singoli casi che hanno "reali" bisogni assistenziali. Non è più tempo per una pediatria e una prescrizione farmaceutica che ha grandi e ingiustificate variabilità tra singoli operatori e AUSL (vedi News box, pag. 429) o che è fatta di "cosmesi", di false rassicurazioni, per falsi bisogni, spesso indotti. Essere essenziali (e informativi) nella prescrizione⁷, quando possibile, non è un limite, ma una virtù di cui tutto il mondo della pediatria dovrebbe essere sempre più consapevole, soprattutto in tempo di crisi.

Federico Marchetti

Bibliografia

1. Marchetti F, Bua J, Demarini S, et al. Le priorità associate all'uso dei farmaci off-label. *Medico e Bambino* 2005;24(8):527-31.
2. Rocchi F. Bambini e farmaci. Le prospettive regolatorie e informative. *Medico e Bambino* 2007;26(9):551.
3. Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, et al; American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Off-Label Use of Drugs in Children. *Pediatrics* 2014;133(3):563-7.
4. L'Erario I, Di Benedetto A, Bua J, et al. Farmaci e utilizzo "wrong label" in pediatria. L'esempio del paracetamolo, del salbutamolo e dell'amoxicillina. *Medico e Bambino* 2007;26(9):580-5.
5. Rossi F, Marchetti F. Il Regolamento Pediatrico Europeo sui farmaci. *Medico e Bambino* 2013;32(8):519-24.
6. Murgia V, Marchetti F. Domperidone per la nausea e il vomito: ancora un richiamo alla limitazione d'uso per effetti collaterali (e mancata dimostrazione di efficacia). *Medico e Bambino* pagine elettroniche 2014;17(5).
7. Clavenna A, Sequi M, Bortolotti A, et al. Farmaci essenziali e attitudini prescrittive dei pediatri. *Medico e Bambino* 2010;29(9):565-74.

RACCOMANDAZIONI DELL'AAP per un uso consapevole dei farmaci che non hanno specifica autorizzazione pediatrica

- a. Il termine "off-label" non implica necessariamente un uso improprio, illecito, controindicato, o in fase di sperimentazione. Spesso un uso off-label è il migliore trattamento disponibile per quel paziente in quella determinata situazione (*best practice*).
- b. Il medico che prescrive un farmaco prende una decisione che dovrebbe essere effettuata sulla base delle informazioni contenute nell'etichettatura del farmaco (quando disponibile) o da altri dati a disposizione.
- c. L'uso di un farmaco dovrebbe essere basato su solide prove scientifiche, su un giudizio medico esperto, su dati di letteratura pubblicati, quando possibile.
- d. Un uso off-label non è errato o in fase di sperimentazione, se basato su solide prove scientifiche o su un giudizio medico esperto.
- e. I pediatri/ricercatori dovrebbero essere incoraggiati a sostenere e partecipare a ricerche con disegno di studio adeguato e ben condotte, anche di carattere nazionale.
- f. Gli enti regolatori non dovrebbero usare "lo status di etichettatura" come unico criterio che determina la disponibilità sul formulario o lo stato di rimborso per i farmaci nei bambini. Allo stesso modo, alternative terapeutiche meno costose, ritenute opportune per gli adulti, non dovrebbero essere automaticamente considerate come appropriate per il trattamento di prima scelta nei bambini.

Da voce bibliografica 3

CASI INDIMENTICABILI IN PEDIATRIA AMBULATORIALE

Vicenza, Vergilius Hotel - venerdì 6 febbraio 2015

- 8.30 **Prima sessione** (20 casi)
Moderatori: M. Bellettato, A. Ventura
- 11.00 *Coffee break*
- 11.30 **Seconda sessione** (20 casi)
Moderatori: G. Longo, G. Maggiore
- 13.00 *Colazione di lavoro*
- 14.00 **Terza sessione** (20 casi)
Moderatori: M. Rabusin, A. Lambertini
- 16.30 *Coffee break*

- 17.00 **I casi ambulatoriali visti dagli specialisti**
Moderatori: F. Fusco, D. Sambugaro
- di Epatologia e Gastroenterologia (G. Maggiore)
 - di Reumatologia (A. Taddio)
 - di Pediatria d'Urgenza (E. Barbi)
 - di Dermatologia (I. Berti)
 - di Neuropsichiatria infantile (A. Skabar)
 - di Endocrinologia (E. Faleschini)
 - di Allergologia (G. Longo)
 - di Nefrologia (M. Pennesi)
- 18.30 *Questionario ECM e chiusura dei lavori*



NON PERDETE TEMPO, INVIATE SUBITO IL VOSTRO CASO INDIMENTICABILE!

alessandro.ventura@burlo.trieste.it

Aspettiamo un racconto di una paginetta e una morale della favola su un caso che vi ha coinvolto perché difficile o istruttivo o raro o curioso o... che semplicemente avete voglia di raccontare e discutere con gli amici.

AL CONGRESSO SARANNO ASSEGNATI I CREDITI FORMATIVI ECM

COMITATO SCIENTIFICO

Fabrizio Fusco, Isabella Giuseppin, Giorgio Longo,
Daniela Sambugaro, Alessandro Ventura



PROVIDER e SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

Quickline Traduzioni&Congressi

via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 TRIESTE
Tel. 040773737 Fax 0407606590 Cell. 3357773507
e-mail: casi@quickline.it Sito web: www.quickline.it